

Łukasz Pilarski,
Paweł Bogdański,
Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Dna moczanowa — antyczna choroba wciąż problematyczna w XXI wieku

Gout: an ancient disease still problematic in the XXI century

STRESZCZENIE

Dna moczanowa to jedna z najpowszechniejszych chorób reumatycznych na świecie. Poza charakterystycznym dla tej jednostki zapaleniem stawów, istotne są również zmiany dotyczące układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. W ostatnich latach obserwuje się coraz więcej zachorowań na dnę, dlatego też wiele uwagi poświęcono na zrozumienie mechanizmów tej choroby oraz odkrycie nowych metod jej leczenia. Obecne metody lecznicze opierające się głównie na kolchicynie oraz niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, choć skuteczne, nie zapewniają niestety pełnej kontroli nad rozwojem choroby. Istotna jest właściwa edukacja pacjenta, również w zakresie zmiany jego stylu życia oraz odpowiednie leczenie chorób towarzyszących. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 4, 160–166)

Słowa kluczowe: dna moczanowa, hiperurykemia, kwas moczowy, zapalenie stawów

ABSTRACT

Gout is one of the most common rheumatic diseases in the world. Although it's most often associated with arthritis, it can also affect kidneys and cardiovascular system. An increase in the prevalence of gout has been observed in recent years, which is why much effort was put into understanding the mechanisms behind this disease and to discover new methods of treatment. Present treatment methods include mostly colchicine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which may prove effective, however they do not ensure control over the progress of gout. Proper education of the patient considering his lifestyle as well as adequate treatment of accompanying diseases is crucial. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, vol. 3, nr 4, 160–166)

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, arthritis

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Pilarski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego UM
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 78, faks: (61) 847 85 29
e-mail: l.pilarski@onet.eu

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Objawy typowe dla dny moczanowej opisano już kilka tysięcy lat temu w starożyt-

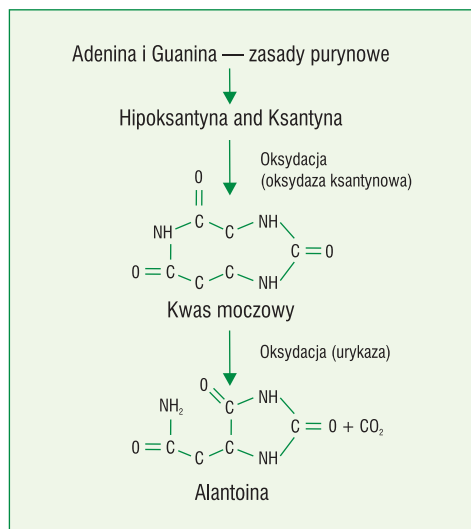
nym Egipcie. Obecnie jest ona jedną z najpowszechniejszych chorób zapalnych stawów wśród mężczyzn w krajach rozwinię-

tych. Zapalenie stawów jest spowodowane odkładaniem się kryształów moczanu sodu w płynie stawowym i okolicznych tkankach, a także w tkance podskórnej. Najczęściej dotyczy to sytuacji, w których stężenie kwasu moczowego przewyższa próg wysycenia we krwi (6,8 mg/dl; 404 $\mu\text{mol/l}$) [1]. Podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia) w niekorzystny sposób wpływa także na strukturę i funkcję naczyń krwionośnych oraz organów wewnętrznych, a wytrącając się w układzie moczowym, może doprowadzić do kamicy moczowej oraz upośledzenia czynności nerek. Mimo że dawniej choroba ta dotyczyła głównie ludzi zamożnych, co wiązało się z ich bogatopurynową dietą oraz większą ilością spożywanego alkoholu, obecnie częściej dotyka ona osoby o niskim statusie społecznym, co wynika ze zmiany nawyków żywieniowych w tych grupach społecznych. W ostatnich latach obserwuje się stały, istotny wzrost zachorowań na tę chorobę.

PATOFIZJOLOGIA

Kwas moczowy jest końcowym produktem przemiany puryn występujących w kwasach nukleinowych i nukleotydach. Puryny powstające w organizmie poprzez rozkład produktów białkowych są metabolizowane przez enzym oksydazę ksantynową do hipoksantyny, a następnie ksantyny i słabo rozpuszczalnego w płynach ustrojowych kwasu moczowego. U gatunków posiadających aktywny enzym urykazę (niewystępujący u ludzi oraz wyższych naczelnych) puryny rozkładane są do bardziej rozpuszczalnej allantoiny [2, 3]. Brak aktywności urykazy u człowieka jest więc bezpośrednim powodem zakończenia przemiany puryn na etapie kwasu moczowego, który w zwiększonym stężeniu krystalizuje w tkankach, zwłaszcza tych mniej ucieplonych (ryc. 1).

Większość zawartego we krwi kwasu moczowego wydalana jest przez nerki, jednak 90% wchłania się z powrotem do krwioobiegu. Ze



Rycina 1. Katabolizm puryn

względem na przyczynę dny moczanową dzieli się na:

1. pierwotną — wynikającą z upośledzenia wydalania kwasu moczowego przez nerki (90%) lub jego nadprodukcji w organizmie na skutek wrodzonych zaburzeń enzymatycznych (10%) [4];
2. wtórną — najczęstszą, związaną z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy na skutek zwiększonej podaży w diecie produktów bogatych w puryny, nadużywania alkoholu lub zwiększonego rozpadu komórek w przebiegu takich chorób, jak: białaczka, czerwienica prawdziwa, niedokrwistość hemolityczna, a także jako efekt rozpadu nowotworu po chemio- lub radioterapii. Przyczyną dny wtórnej może być również stosowanie leków upośledzających wydalanie kwasu moczowego z moczem, na przykład tiazydowych leków moczopędnych. Większość przypadków zaburzeń wydalania kwasu moczowego przez nerki ma podłoże genetyczne [5].

Opisano wiele czynników ryzyka rozwoju dny moczanowej. Do najczęstszych należą: predyspozycje genetyczne, hiperurykemia, płeć męska, okres pomenopauzalny u ko-

» Zapalenie stawów jest spowodowane odkładaniem się kryształów moczanu sodu w płynie stawowym i okolicznych tkankach, a także w tkance podskórnej ◀◀

» U około
jednej trzeciej
pacjentów
w trakcie ostrego
napadu dny
moczanowej,
tj. zapalenia stawu,
stężenie kwasu
moczowego
w surowicy jest
w normie ◀◀

biet, starszy wiek, nadwaga/otyłość, nadciśnienie tętnicze, dieta bogata w mięso i owoce morza, nadużywanie alkoholu, stosowane leki (diuretyki tiazydowe, małe dawki kwasu acetylosalicylowego, cyklosporyna), pacjenci po przeszczepieniach [6].

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi do rozpoznania dny konieczne jest stwierdzenie:

1. nawracającego ostrego zapalenia stawów z okresami remisji i z towarzyszącą hiperurykemią u mężczyzn po 40. roku życia oraz u kobiet w okresie menopauzy;
2. obecności sfagocytowanych kryształów moczanu sodu w płynie stawowym lub ich złogów w tkankach.

W przypadku braku możliwości potwierdzenia obecności kryształów w płynie stawowym można rozpoznać chorobę na podstawie obrazu klinicznego, co wymaga spełnienia co najmniej 2 poniższych kryteriów:

1. przynajmniej 2 przebyte typowe napady bólu i obrzęku stawu w obrębie kończyny,
2. napadowy ból i obrzęk zapalny zlokalizowany w pierwszych stawach śródstopno-paliczkowych,
3. obecność guzków dnawych,
4. ustępowanie objawów po podaniu kolchicyny [6].

Przebieg naturalny dny moczanowej podzielić można na cztery okresy:

1. hiperurykemia bezobjawowa,
2. ostre napady zapalenia stawów,
3. bezobjawowe okresy międzynaapadowe,
4. dna przewlekła (guzkowa, zaawansowana).

HIPERURYKEMIA

Chociaż hiperurykemia wydaje się najprawdopodobniejszą przyczyną dny moczanowej, u większości osób z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi nie dochodzi nigdy do zapalenia stawu na tym podłożu. Ryzyko rozwoju postaci objawowej zależy od nasilenia hiperurykemii i rośnie z wiekiem [7, 8]. U kobiet wzrost ten jest stopniowy przez całe życie, osiągając wartość mak-

symalną w okresie menopauzy. U mężczyzn natomiast obserwuje się skokowy wzrost stężenia kwasu moczowego w okresie dojrzewania, po którym stężenie to utrzymuje się na podobnym poziomie przez całe dorosłe życie. Obserwowane zjawisko tłumaczy częstsze występowanie dny moczanowej wśród mężczyzn. Do pierwszego napadu dny u mężczyzn dochodzi najczęściej między 4. a 6. dekadą życia, u kobiet natomiast zwykle później, po menopauzie [9]. Przypadki ostrych napadów dny moczanowej u kobiet przed menopauzą mają zwykle podłoże genetyczne.

OSTRY NAPAD DNY MOCZANOWEJ

U około jednej trzeciej pacjentów w trakcie ostrego napadu dny moczanowej, tj. zapalenia stawu, stężenie kwasu moczowego w surowicy jest w normie [10]. Podejrzewa się, że ma to związek z reakcją organizmu na ból, co prowadzi do zwiększenia produkcji ACTH (*adrenocorticotropin acid*) i stymulacji nadnerczy. Ponadto niektóre leki zażywane przez pacjentów ze względu na choroby często współistniejące z dną mogą obniżać stężenie kwasu moczowego w trakcie napadu, co może stwarzać problem diagnostyczny. Należą do nich między innymi losartan, fenofibrat, atorwastatyna, glikokortykosteroidy czy warfaryna). Stąd dla uzyskania pewnego rozpoznania należy wykonać badanie mikroskopowe płynu stawowego zajętego stawu. Stwierdzenie w nim obecności kryształów moczanu sodu o typowych cechach (w kształcie igieł o dwóch ostrych końcach, wykazujące w świetle spolaryzowanym silną ujemną dwójłomność; czasem przebijające monocyty lub neutrofile, tzw. objaw oliwki). Należy zaznaczyć, że identyfikacja kryształów moczanu sodu w płynie stawowym jest możliwa również w okresie bezobjawowym. Do ostrego napadu dochodzi w wyniku dużych wahań stężenia kwasu moczowego w płynie stawowym (np. po włączeniu leczenia obniżającego jego stężenie w su-

rowicy). Prowadzi to do destabilizacji mikroguzków w błonie maziowej i uwolnienia zamkniętych w nich kryształów moczanowych, co stymuluje odpowiedź immunologiczną oraz powoduje aktywację stanu zapalnego [11]. Do najczęstszych czynników wywołujących napad należą: spożycie alkoholu (zwłaszcza piwa) lub dużej ilości pokarmu bogatego w puryny (np. mięso), intensywny wysiłek fizyczny, uraz, zabieg operacyjny, zakażenie lub niektóre leki (w tym allopurinol). Do objawów ostrego napadu dny należą: zaczerwienienie, obrzęk, zwiększenie ucieplenia i ból zajętego stawu rosnący stopniowo osiągając szczyt po 8–12 godzinach. W początkowym etapie choroby objawy najczęściej są zlokalizowane w obrębie jednego stawu. Przeważnie pierwszy napad dotyczy I stawu śródstopno-palczkowego stopy i nazywany jest podagrą. Na wczesnym etapie mogą być zajęte również stawy śródstopia, skokowy oraz kolanowy, rzadziej nadgarstwy, łokciowy lub ręki. Podwyższona temperatura powyżej 38°C występuje u około 30% chorych [12]. Nieleczony napad może trwać od kilku godzin do 1–2 tygodni. Odstępy między kolejnymi atakami dny są w początkowym okresie choroby długie (nawet do kilku lat), wraz z jej postępem ulegają skróceniu (do kilku tygodni) i mogą obejmować więcej stawów. Zajęte stawy w okresie pomiędzy napadami nie wykazują żadnych oznak chorobowych w badaniu podstawowym, często jednak w płynie stawowym można wykryć kryształy moczanu sodu oraz zwiększoną liczbę leukocytów, co może wskazywać na postępujący, subkliniczny proces chorobowy.

DNA PRZEWLEKŁA

Dna przewlekła rozwija się po około 10 latach od wystąpienia pierwszego ostrego napadu i prowadzi do trwałego kalectwa. W niektórych przypadkach ta postać choroby może rozwijać się już od samego początku [13]. Przewlekłą fazę choroby można rozpoznać, kiedy stawy są trwale obrzęknięte, a w trakcie przerw między kolejnymi napadami

ból zajętych stawów nie ustępuje, choć mniejsze nasilenie niż przy pełnym ataku. Na tym etapie może dochodzić do zajęcia mnogich, również symetrycznych, drobnych stawów, co może być błędnie rozpoznane jako reumatoidalne zapalenie stawów. Do niekorzystnych czynników rokujących wcześniejszego rozwoju dny przewlekłej należą: pierwszy atak w młodym wieku, długie okresy nieleczonych napadów, występowanie średnio 4 napadów w roku, skłonność do zajmowania stawów kończyn górnych [14].

POWIKŁANIA I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Wraz ze stopniowym postępem choroby do fazy zaawansowanej (przewlekłej) poza zwiększeniem częstości występowania napadów dochodzi do trwałych zmian w stawach. Powierzchnie stawowe ulegają przebudowie, a tworzące się w okołostawowych tkankach miękkich guzki dnawe powodują zniekształcenie i dysfunkcję stawów. Długotrwałe utrzymujące się podwyższone stężenie kwasu moczowego w niekorzystny sposób wpływa również na inne narządy, w tym nerki, serce i naczynia. Przewlekła hiperurykemia może doprowadzić do rozwoju tak zwanej nefropatii dnawej. Jest to postać przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek objawiająca się małym ciężarem właściwym moczu i niewielkim białkomoczem (< 1 g/d.). Jej bezpośredni wpływ na rozwój niewydolności nerek u pacjentów z dną moczanową został w ostatnim czasie poddany w wątpliwość. Część autorów uważa, że rozwój przewlekłej choroby nerek w tej grupie chorych w głównej mierze zależy od wpływu chorób współistniejących, czyli nadciśnienia tętniczego, otyłości lub miażdżycy. Wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że hiperurykemia poprzez uszkodzenie funkcji śródbłonna oraz aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń funkcji nerek [15–17].

►► Nieleczony napad może trwać od kilku godzin do 1–2 tygodni ◀◀

►► Długotrwałe utrzymujące się podwyższone stężenie kwasu moczowego w niekorzystny sposób wpływa również na inne narządy, w tym nerki, serce i naczynia ◀◀

►► Kluczowa jest edukacja pacjenta w zakresie stosowania odpowiedniej diety i unikaniu czynników wywołujących ◀◀

Tabela 1

Produkty spożywcze przeciwwskazane w dnie moczanowej (w kolejności malejącej zawartości puryn w produktach)

Śledzie, wyciągi mięsne, wywary i sosy mięsne, zupy na wywarach mięsnych, galarety mięsne, sardynki, podroby
Sardele, boczek, fasola, soczewica, wątroba, łosoś, szprotki, małże, pstrąg, indyk, cielęcina, dziczyzna
Kurczak, ostrygi, dorsz, łupacz, szpinak, szynka, groch
Duża ilość alkoholu
Użytki: kawa, herbata, kakao
Fasolka szparagowa zielona, jarmuż, kapusta czerwona i włoska, brokuły, brukselka, groszek zielony

U pacjentów poddanych chemioterapii z powodu białaczki lub chłoniaka może dojść do ostrej niewydolności nerek w przebiegu zespołu ostrego rozpadu guza. W wyniku masywnego rozpadu komórek dochodzi do znacznego wzrostu stężenia kwasu moczowego wytrącającego się następnie w kanałkach dalszych i cewkach zbiorczych. Objawia się ona oligo- lub anurią.

U 10–25% pacjentów z dną dochodzi do powstania złogów w układzie moczowym. Rozwój kamicy jest ściśle związany z nasileniem hiperurykemii. U 40% pacjentów objawy kamicy moczowej poprzedzają rozwój dny moczanowej [18].

Nadciśnienie tętnicze występuje u 25–50% pacjentów chorujących na dnę moczanową. Wiąże się to najprawdopodobniej z wpływem kwasu moczowego na dysfunkcję śródbłonna oraz zwiększony opór tętniczek obwodowych zarówno na obwodzie, jak i w nerkach, co czyni hiperurykemię czynnikiem ryzyka rozwoju nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale również chorób sercowo-naczyniowych [17, 19].

LECZENIE

Na leczenie dny moczanowej składają się przede wszystkim działania mające na celu przerywanie ostrych ataków i łagodzenie towarzyszących im dolegliwości bólowych, a także zapobieganie atakom poprzez obniżanie stężenia kwasu moczowego w surowicy. Kluczowa jest edukacja pacjenta w zakresie

stosowania odpowiedniej diety i unikaniu czynników wywołujących. Działania nefarmakologiczne, jak dieta, unikanie alkoholu i redukcja masy ciała może istotnie zmniejszyć stężenie kwasu moczowego we krwi [20]. W tabeli 1 przedstawiono wykaz produktów, których spożywanie jest przeciwwskazane u pacjentów chorujących na dnę moczanową w kolejności malejącej zawartości puryn w produktach.

W momencie rozpoznania ostrego zapalenia stawu lekiem z wyboru jest kolchicina. Hamuje ona fagocytozę kryształów moczanych przez granulocyty, a także ich migrację do tkanek oraz produkcję cytokin zapalnych. Stosuje się różne schematy podawania kolchicyny, ważne jest jednak, aby rozpocząć leczenie jak najwcześniej oraz aby nie przekraczać dawki toksycznej, czyli 10 mg na dobę. Mimo że istnieje możliwość podawania kolchicyny dożylnie, w Polsce unika się tego z uwagi na możliwość wystąpienia wielu groźnych powikłań. W przypadku częstych napadów rozważane jest również długotrwałe stosowanie małych dawek kolchicyny [21].

Wygodnymi, a zarazem skutecznymi, lekami są preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) — wszystkie (z wyjątkiem salicylanów) mają porównywalną skuteczność w łagodzeniu objawów. Zwykle stosuje się ibuprofen lub ketoprofen w maksymalnych dawkach. Jeżeli istnieje ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, należy dodatkowo zastosować inhibitor

pompy protonowej. Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego, ponieważ podnosi on stężenie kwasu moczowego w surowicy. Leki te powodują uśmierzenie dolegliwości bólowych oraz działają przeciwzapalnie poprzez hamowanie syntezy i wydzielania czynników prozapalnych. Z uwagi na znaczne nasilenie bólu w ostrym napadzie dny moczanowej stosować należy duże dawki (uwzględniając dodatkowe czynniki jak wiek chorego i choroby towarzyszące). Zalecone dawkowanie powinno zapewniać działanie przeciwbólowe przez całą dobę. Efekt przeciwbólowy występuje już po 4 godzinach, jednak lek należy przyjmować aż do ustąpienia stanu zapalnego trwającego niekiedy do kilku dni.

Alternatywnym leczeniem przy przeciwwskazaniach do stosowania kolchicyny lub NLPZ są glikokortykosteroidy. Mogą być one stosowane również jako leczenie wspomagające, gdy standardowe środki są nieskuteczne. Stosuje się stosunkowo duże dawki, które można podać ogólnoustrojowo lub dostawowo [11].

Wskazaniem do zastosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego we krwi jest dna moczanowa z towarzyszącą hiperurykemią na każdym etapie choroby. W przypadku bezobjawowej hiperurykემii leczenie to stosuje się, gdy stężenie kwasu moczowego przekracza 720 $\mu\text{mol/l}$ (12 mg/dl) lub gdy wydalanie kwasu moczowego z moczem jest większe niż 1100 mg/24 godz. Stosuje się leki urykozuryczne (probenecyd, niedostępny w Polsce) oraz inhibitory oksydazy ksantynowej — allopurinol i febuksostat. Probenecyd zwiększa wydalanie kwasu moczowego z moczem, przez co może doprowadzić do kamicy układu moczowego. Lekiem najczęściej stosowanym w Polsce jest allopurinol. Zmniejsza on wytwarzanie kwasu moczowego. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku, ponieważ spadek urykemii może wywołać ostry napad dny. Istnieje również ryzyko wystąpienia wysypki u około 2% pacjentów. Wyjątkowo rzadko może dojść do

rozwoju zagrażającego życiu zespołu nadwrażliwości na allopurinol objawiającego się zapaleniem naczyń, wysypką, eozynofilią, zapaleniem wątroby oraz postępującą niewydolnością nerek [22]. Febuksostat jest selektywnym inhibitorem oksydazy ksantynowej nowej generacji, stosowany w przypadku nietolerancji lub niedostatecznej efektywności allopurinolu. Co ważne, z klinicznego punktu widzenia, ze względu na różnice w budowie chemicznej w porównaniu z allopurinolem, stosowanie febuksostatu wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych, a jego użycie jest możliwe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [23]. Dodatkowe badania porównujące efektywność febuksostatu oraz allopurinolu wykazały większą skuteczność febuksostatu w obniżeniu stężenia kwasu moczowego [24].

„Biologiczną” alternatywą dla klasycznych leków jest stosowana od niedawna rasburykaza. Związek ten uzyskany metodą rekombinacji genetycznej wykazuje aktywność niewystępującego u ludzi enzymu urykazy, rozkładającego kwas moczowy do rozpuszczalnej w wodzie alantoiny. Niestety z uwagi na jej wysoką antygenowość oraz krótki okres półtrwania jej zastosowanie ogranicza się obecnie do zapobiegania i leczenia zespołu rozpadu guza u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego (białaczki, chłoniaki) [25]. W Stanach Zjednoczonych od 2010 roku dostępna jest również pegylowana urykaza — peglotykaza. Dzięki modyfikacji enzymu uzyskano zmniejszenie immunogeniczności oraz przedłużenie okresu półtrwania, co umożliwia zastosowanie jej w terapii przewlekłej opornych na standardowe leczenie zaawansowanej dny [26].

Pomimo uciążliwości objawów pacjenci z dną moczanową rzadziej stosują się do zaleceń niż ludzie leczeni z powodu takich chorób jak na przykład nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca [27]. Co więcej, im mniejsza liczba chorób towarzyszących, tym słabsza motywacja do zmia-

►► Nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego, ponieważ podnosi on stężenie kwasu moczowego w surowicy ◀◀

ny diety i stylu życia, które są podstawą skutecznego leczenia. Wielu pacjentów nie jest świadomych związku zachowań prozdrowotnych z rokowaniem, oczekując efektów przede wszystkim ze strony lekarza. W ostatnich czasach coraz częściej podkreśla się znaczenie postępowania nefarmakologicznego w zapobieganiu i leczeniu chorób cywilizacyjnych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość — chorób często współistniejących z dną moczanową. Jest to podejście nie tylko skuteczne i ogólnie dostępne, ale również ekonomiczne — cecha bardzo istotna we współczesnej medycynie, dlatego tak istotna jest wczesna edukacja pacjentów, zanim dojdzie do rozwoju nieodwracalnych, upośledzających życie powikłań.

PIŚMIENNICTWO

- Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 499–516.
- Glimcher L.H. Gout: new insights into an old disease. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2073–2075.
- Ellman M.H., Becker M. Crystal-induced arthropathies: recent investigative advances. *Curr. Opin. Rheum.* 2006; 18: 249–255.
- Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet* 2010; 375: 318–328.
- Dehghan A., Kottgen A., Yang Q. i wsp. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 2008; 372: 1953–1961.
- Zhang W., Doherty M., Pascual E. i wsp. Eular evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1301–1311.
- Roddy E., Doherty M., Epidemiology of gout. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 223.
- Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 321–325.
- Lally E.V., Ho G., Kaplan S.R. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2221–2225.
- Urano W., Yamanaka H., Tsytani H. i wsp. Acute monoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1013–1020.
- Popp J.D., Edwards N.L. New insights into gouty arthritis. *Contemp. Intern. Med.* 1995; 7: 55–64.
- Ho G., DeNuccio M. Gout and pseudogout in hospitalized patients. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 2787–2790.
- Wernick R., Winkler C., Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout: report of six cases and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 873–876.
- Nakayama D.A., Barthelemy C., Carrera G. i wsp. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 468–471.
- Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J. i wsp. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005; 67: 237–247.
- Watanabe S., Kang D.-H., Feng L. i wsp. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355–360.
- Johnson R.J., Kang D.-H., Feig D. i wsp. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183–1190.
- Kramer H.J., Choi H.K., Atkinson K. i wsp. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney Int.* 2003; 64: 1022–1026.
- Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin. J. Med.* 2008; 75: S13–16.
- Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am. J. Med.* 1987; 82: 421–426.
- Terkeltaub R.A. Clinical practice. Gout. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1647–1655.
- Zinger J.Z., Wallace S.L. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 82–87.
- Edwards N.L. Treatment-failure gout: a moving target. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2587–2590.
- Schumacher H.R. Jr, Becker M.A., Wortmann R.L. i wsp. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1540–1548.
- Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as a bridge therapy in refractory gout. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 1955–1958.
- Sundy J.S., Hershfield M.S. Uricase and other novel agents for the management of patients with treatment-failure gout. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007; 9: 258–264.
- Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H. i wsp. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 437–443.